



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년07월09일
 (11) 등록번호 10-1415806
 (24) 등록일자 2014년06월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/497 (2006.01) *A61K 31/47* (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01) *A61P 19/00* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2012-0092022
 (22) 출원일자 2012년08월22일
 심사청구일자 2012년08월22일
 (65) 공개번호 10-2014-0025835
 (43) 공개일자 2014년03월05일
 (56) 선행기술조사문헌
 W02002020488 A2

(73) 특허권자
한국화학연구원
 대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)
 (72) 발명자
김성환
 대전 유성구 가정로 65, 101동 801호 (신성동, 대
 럼두레아파트)
 (74) 대리인
손민

전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 박형달

(54) 발명의 명칭 **퀴놀린 유도체를 포함하는 골 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물**

(57) 요약

본 발명은 퀴놀린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 골 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 보다 자세하게 본 발명의 조성물은 조골세포의 분화 및 이의 활성을 촉진시키는 효과가 있기 때문에, 골절 및 골다공증과 같은 골 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 A080216-0902-0000100

부처명 보건복지부

연구사업명 보건의료기술연구사업

연구과제명 골다공증 전임상 후보물질 발굴 연구

기 여 율 1/1

주관기관 한국화학연구원

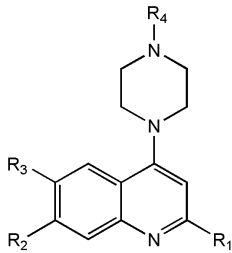
연구기간 2009.04.01 ~ 2010.03.31

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 퀴놀린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 골다공증 또는 골 성장 장애의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



상기 식에서

R₁은 수소; C₁-C₄ 알킬; C₁-C₄ 할로알킬; 페닐; 또는 피리디닐이고,

R₂는 수소; 또는 할로겐이고,

R₃는 수소; 또는 C₁-C₄ 알킬이고, 및

R₄는 수소; C₁-C₄ 알킬; C₁-C₄ 할로알킬; 비치환되거나 C₁-C₄ 할로알콕시로 치환된 페닐술포닐; 하나 또는 두 개의 C₁-C₄ 알콕시 또는 할로겐으로 치환된 페닐아미도; 또는 3-카르복시-사이클로부탄카보닐이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R₁은 수소, 메틸, 트리플루오로메틸, 페닐, 또는 피리딘-4-일인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, R₂는 수소, 또는 클로로인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, R₃은 수소, 또는 메틸인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, R₄는 수소, 메틸, 2-클로로에틸, 페닐술포닐, 2-트리플루오로메톡시-페닐술포닐, 2-메톡시-페닐아미도, 2,4-디플루오로-페닐아미도, 또는 3-카르복시-사이클로부탄카보닐인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 퀴놀린 유도체는

1) 4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(피리딘-4-일)퀴놀린;

- 2) 2-메틸-4-(4-(페닐술폰닐)피페라진-1-일)퀴놀린;
- 3) 4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-페닐퀴놀린;
- 4) 2-(4-(2-메틸퀴놀린-4-일)피페라진-1-카보닐)사이클로부탄카복실릭 애씨드;
- 5) 4-(4-(2-(트리플루오로메톡시)페닐술폰닐)피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)퀴놀린;
- 6) 4-(7-클로로퀴놀린-4-일)-N-(2-메톡시페닐)피페라진-1-카복스아미드;
- 7) 4-(7-클로로퀴놀린-4-일)-N-(2,5-디플루오로페닐)피페라진-1-카복스아미드;
- 8) 7-클로로-4-(4-(2-클로로에틸)피페라진-1-일)퀴놀린;
- 9) 7-클로로-4-(4-메틸피페라진-1-일)퀴놀린; 및
- 10) 6-메틸-4-(피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)퀴놀린인 것인 조성물.

청구항 7

삭제

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 퀴놀린 유도체는 조골세포의 분화 또는 활성을 촉진하는 것인 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 퀴놀린 유도체를 총 조성물 100 중량%에 대해 0.01 내지 1 중량% 함유하는 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 골 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용할 수 있는 퀴놀린 유도체에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 골 조직은 연골과 골격계를 구성하며 기계적 기능으로 지지와 근 부착의 역할을 하고, 생체기관 및 골수를 보호하는 기능을 하며, 칼슘과 인 이온의 항상성 유지를 위해 이들을 보존하는 기능을 담당한다. 골은 매일 조금씩 분해되고, 분해된 양에 비례하여 새로운 골이 형성됨으로써 항상성을 유지하는 매우 역동적인 조직이다. 구체적으로 골은 파골 세포에 의한 골흡수, 골아세포에 의한 골형성과 휴지기를 포함하여 약 120에서 150일간으로 사이클을 반복하고 있다. 건강한 성인의 경우, 골흡수와 골형성은 엄밀하게 컨트롤되고, 종합 골량은 거의 변화하지 않는다.

[0003] 골세포는 간엽줄기세포에서 기원하여 형성되는데 조골세포의 분화에 의한 칼슘 형성과 같은 무기질화는 뼈의 세기를 유지시켜 줄 뿐만 아니라, 신체 전체의 칼슘 및 호르몬 대사의 항상성에도 매우 중요한 기능을 하고 있다. 조골세포의 분화에 의한 칼슘 형성은 비타민 D 및 부갑상선 호르몬(parathyroid hormone) 등에 의해 조절되며, 조골세포의 분화에 의한 골 형성은 세포내에서 뼈 형태형성 단백질(bone morphogenetic protein, BMP), Wnt, MAP 키나아제, 칼시뉴린-칼모듈린 키나아제(calcineurin-calmodulin kinase), NF-κB, AP-1 등의 다양한 신호 전달 체계의 상호작용(cross-talk)에 의해 조골세포의 분화와 관련된 알칼린 포스파타제(alkaline phosphatase, ALP)가 초기 분화단계에서 합성된 후, 무기질화와 관련된 오스테오펀틴(osteopontin), 오스테오칼신(osteocalcin), 타입 I 콜라겐 등이 합성됨으로써 이루어진다고 알려져 있다(Pittenger, M. F.; Mackay, A.

M.; Beck, S. C.; Jaiswal, R. K.; Douglas, R.; Mosca, J. D.; Moorman, M. A., Simmonetti, D. W.; Craig, S.; Marshak, D. R. Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells. *Science* 1999, 284, 143-147). 즉, 알칼린 포스파타제의 활성을 촉진하는 화합물들은 골세포의 분화를 촉진하게 되어 골 질환의 치료제의 타겟이 될 수 있다.

[0004] 골 질환의 대표적인 예인 골다공증은 골 형성과 골 흡수의 평형이 깨져 골 밀도가 약화되어 일어나는 질환으로, 현재 미국에서만 약 천만명이 이미 골다공증 질환을 앓고 있으며, 1천 8백만명이 골다공증의 위험에 놓여 있다. 또한, 일생 동안 여성 2명중 1명, 남성의 경우 8명중 1명이 골다공증과 관련된 골절을 경험하며, 이미 2백만명 이상의 미국 남성들이 골다공증 질환을 앓고 있다. 미국에서는 골다공증과 관련된 질병과 골절로 인한 직접적인 지출이 매년 140억 달러에 달하고 있으며, 국내에서의 경우에도 약 400 백만명이 골다공증에 걸려있거나 그 위험에 있다. 이는 노령화 사회로 접어들면서 더 증가할 것으로 추정되어, 이로 인한 사회적 지출과 가족구성원의 정신적, 경제적 지출이 클 것으로 예상된다.

[0005] 상기와 같은 골 질환을 치료하기 위해서는 파골세포와 조골세포의 균형을 조절하는 것이 필요하며, 따라서 이에 대한 치료제로 크게 골흡수 억제제와 골형성 자극제가 있다. 이들 중 골 형성 자극제에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있으나 골 형성 자극제로 인한 골밀도 강화가 반드시 골절의 감소를 의미하지는 않으므로 임상적으로 널리 사용되기 위해서는 좀 더 많은 연구가 필요하다. 뿐만 아니라, 골 형성을 자극하기 위한 제제로서 조골세포를 활성화시키기 위한 촉진제 및 파골세포의 골 흡수를 억제하기 위한 억제제는 일반적으로 환자에게 장기 투여하여야 하기 때문에 독성이 적고 경구투여가 가능한 것이 바람직하므로 이에 대한 연구가 절실히 필요한 실정이다.

[0006] 이에, 본 발명자들은 현재 사용되고 있는 골다공증 치료제의 대부분은 골 흡수 억제제인 것을 감안하여 조골세포의 골형성 기전에 관심을 가지고 조골세포의 분화를 촉진하는 화합물을 찾고자 예의 노력한 결과, 퀴놀린 유도체가 조골세포의 분화를 촉진함으로써 골 질환의 예방 및 치료 효과를 가지는 것을 확인하고 발명을 완성하였다.

발명의 내용

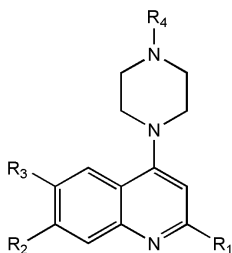
해결하려는 과제

[0007] 본 발명은 퀴놀린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 골 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하기 위한 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기 과제를 해결하기 위한 하나의 양태로서, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 퀴놀린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 골 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다:

[0009] [화학식 1]



[0010]

- [0011] 상기 식에서
- [0012] R₁은 수소; C₁-C₄ 알킬; C₁-C₄ 할로알킬; 페닐; 또는 피리디닐이고,
- [0013] R₂는 수소; 또는 할로겐이고,
- [0014] R₃는 수소; 또는 C₁-C₄ 알킬이고, 및
- [0015] R₄는 수소; C₁-C₄ 알킬; C₁-C₄ 할로알킬; 비치환되거나 C₁-C₄ 할로알콕시로 치환된 페닐술포닐; 하나 또는 두 개의 C₁-C₄ 알콕시 또는 할로겐으로 치환된 페닐아미도; 또는 3-카르복시-사이클로부탄카보닐이다.
- [0016] 바람직하게, 상기 식에서 R₁은 수소, 메틸, 트리플루오로 메틸, 페닐, 또는 피리딘-4-일이다.
- [0017] 바람직하게, 상기 식에서 R₂는 수소, 또는 클로로이다.
- [0018] 바람직하게, 상기 식에서 R₃은 수소, 또는 메틸이다.
- [0019] 바람직하게, 상기 식에서 R₄는 수소, 메틸, 2-클로로에틸, 페닐술포닐, 2-트리플루오로메톡시-페닐술포닐, 2-메톡시-페닐아미도, 2,4-디플루오로-페닐아미도, 또는 3-카르복시-사이클로부탄카보닐이다.
- [0020] 상기 화학식 1로 표시되는 퀴놀린 유도체의 대표적인 예는 하기와 같다:
- [0021] 1) 4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(피리딘-4-일)퀴놀린,
- [0022] 2) 2-메틸-4-(4-(페닐술포닐)피페라진-1-일)퀴놀린,
- [0023] 3) 4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-페닐퀴놀린,
- [0024] 4) 2-(4-(2-메틸퀴놀린-4-일)피페라진-1-카보닐)사이클로부탄카복실릭 애씨드,
- [0025] 5) 4-(4-(2-(트리플루오로메톡시)페닐술포닐)피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)퀴놀린,
- [0026] 6) 4-(7-클로로퀴놀린-4-일)-N-(2-메톡시페닐)피페라진-1-카복스아미드,
- [0027] 7) 4-(7-클로로퀴놀린-4-일)-N-(2,5-디플루오로페닐)피페라진-1-카복스아미드,
- [0028] 8) 7-클로로-4-(4-(2-클로로에틸)피페라진-1-일)퀴놀린,
- [0029] 9) 7-클로로-4-(4-메틸피페라진-1-일)퀴놀린 및
- [0030] 10) 6-메틸-4-(피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)퀴놀린.
- [0031] 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 퀴놀린 유도체는 천연 공급원으로부터 분리되거나, 천연 공급원으로부터 수득하여 화학적인 개질에 의해 제조하거나, 또는 공지의 제조방법에 의해 당업자가 용이하게 화학적으로 합성하여 제조하거나, 상업적으로 제조된 상품일 수 있다. 본 발명의 구체적인 실시예에서는 상기 퀴놀린 화합물 10종을 상업적으로 구입하여 사용하였다.
- [0032] 본 발명의 퀴놀린 유도체는 약학적으로 허용되는 염의 형태로 사용될 수 있다. 또한 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 다른 약학적 활성 화합물과 결합하거나 집합으로 사용될 수 있다.
- [0033] 본 발명에서 사용된 용어, "약학적으로 허용가능한 염"은 당해 기술분야에서 통상적인 방법에 따라 제조된 염을 의미하며, 이러한 제조방법은 당업자에게 공지되어 있다. 구체적으로, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 약리학적으로 또는 생리학적으로 허용되는 하기 무기산과 유기산 및 염기로부터 유도된 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 적합한 산의 예로는 염산, 브롬산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산,

살리실산, 숙신산, 톨루엔-p-설펜산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설펜산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설펜산, 벤젠설펜산 등을 포함할 수 있다. 적합한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속, 예를 들어, 나트륨, 또는 칼륨, 알칼리 토금속, 예를 들어, 마그네슘을 포함할 수 있다.

[0034] 본 발명의 조성물은 조골세포의 활성 촉진이 필요한 골 관련 질환에 제한없이 사용될 수 있다.

[0035] 본 발명에서 사용된 용어, "골 질환"이란, 조골세포의 활성 촉진으로 골량 증가가 필요 또는 요구되는, 상태 또는 질병을 의미하는 것으로 골량 저하 질환을 포함한다. 상기 골량 저하 질환이란 골밀도의 저하, 골조직의 열화 등의 증상을 수반하는 골량의 저하가 발생하는 상태 또는 질환을 의미하는 것으로, 예컨대 골다공증, 파제트병, 치주질환, 골 성장 장애, 골 전이암 및 류마티스 관절염일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0036] 바람직하게 본 발명의 조성물은 골다공증 또는 골감소증의 예방 치료용으로 사용될 수 있다. 구체적으로 본 발명에서 사용된 용어, "골다공증"이란 골량이 감소하고 질적인 변화로 인해 골절이 일어날 가능성이 있는 상태를 의미하며, "골감소증"이란 골다공증의 초기 증세를 의미한다. 일반적으로 골밀도 수치(T 수치)를 기준으로 -1.0 내지 -2.5인 경우 골감소증, -2.5 이상인 경우 골다공증으로 분류한다.

[0037] 본 발명에서 사용된 용어, "골 질환의 예방 또는 치료"란 상기 골 질환의 예방 및 완전한 또는 부분적인 치료를 포함한다. 이는 또한 골 질환 증상의 감소, 개선, 그 증상의 고통 경감, 골 질환 발생을 감소 또는 치료결과를 증가시키는 환자의 어떠한 다른 변화를 포함한다.

[0038] 바람직하게, 본 발명의 조성물은 조골세포의 분화 또는 활성을 촉진하는 것을 특징으로 한다. 본 발명에서 사용된 용어, "조골세포(osteoblast)"란, 중간엽 줄기세포에서부터 분화하여 생성되는 세포로 골질을 만들어 골밀도를 증가시키는 역할을 하는 세포를 의미한다.

[0039] 구체적인 실시예에서, 본 발명의 퀴놀린 유도체를 간엽줄기세포 C2C12에 처리하자 조골세포 분화 초기단계의 분화 표지 인자인 알칼린 포스파타제(ALP, alkaline phosphatase)의 활성이 현저하게 증가하는 것을 확인하였다 (표 1).

[0040] 본 발명에서 사용된 용어, "ALP(alkaline phosphatase)"는 알칼리성 인산가수분해 효소를 의미하는 것으로, 각 조직세포의 세포질 내에 널리 분포하고 있다. 이 중 특히 골에 존재하는 ALP는 조골세포의 분화 표지 인자로서, ALP의 활성이 증가하면 조골세포가 분화 또는 활성화된다. 건강인에게 있어서 ALP의 양성치수는 220 ± 30 이며, 저하하는 경우, 만성골수성 백혈병, 적백혈병 등이 나타날 수 있고, 상승하는 경우 골수섬유증, 골경화증 또는 유백혈병 등이 나타날 수 있다.

[0041] 본 발명의 퀴놀린 유도체들은 골의 ALP 활성 증가를 통해, 궁극적으로 조골세포의 분화 및 활성을 촉진할 수 있어, 골 질환을 효과적으로 예방 및 치료할 수 있는 효과가 있다.

[0042] 바람직하게, 본 발명의 약학적 조성물은 상기 퀴놀린 유도체를 0.01 내지 1 중량% 함유할 수 있다.

[0043] 본 발명의 골 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 상기 기재한 유효성분 이외에 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함할 수 있다. 상기 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트,

칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.

[0044] 본 발명의 약학적 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용할 수 있다. 상세하게는, 제형화할 경우 통상 사용하는 충전제, 중량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형제제로는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 이러한 고형제제는 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘 카보네이트, 수크로오스, 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등을 첨가하여 조제될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제는 멸균된 수용액, 비수성 용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제 및 좌제를 포함한다. 비수성 용제 및 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 오일, 에틸올레이트와 같은 주사가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔, 마크로골, 트윈 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0045] 본 발명의 약학적 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구투여(예를 들어, 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)할 수 있으며, 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 시간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다.

발명의 효과

[0046] 본 발명에 따른 퀴놀린 유도체를 포함하는 약학적 조성물은 조골세포의 분화 및 무기질화를 촉진시켜 골 형성을 증진시키므로, 골다공증을 포함한 골 질환의 예방 및 치료제로 유용하게 이용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0047] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.

[0048] 실시예 1: 조골세포의 알칼린 포스파타제(ALP)의 활성 분석

[0049] 본 발명의 퀴놀린 유도체 화합물들의 골 형성 촉진 효과를 살펴보기 위하여, 간엽줄기세포인 C2C12(미국세포주 은행, ATCC)에 조골세포로의 분화를 유도하는 물질인 BMP-2(bone morphogenetic protein-2)와 본 발명의 화합물을 처리한 후, 조골세포 분화마커인 알칼린 포스파타아제(alkaline phosphatase, ALP)의 활성을 측정하였다.

[0050] 실험에 사용한 화합물은 모두 미국 Maybridge 사에서 구입하여 사용하였다.

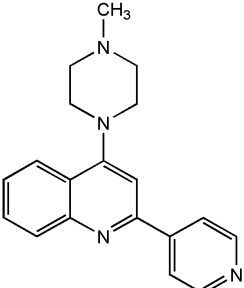
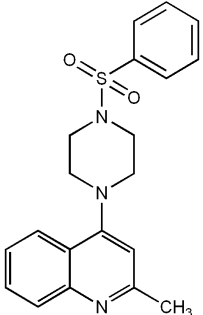
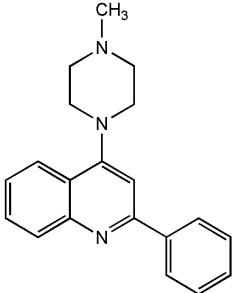
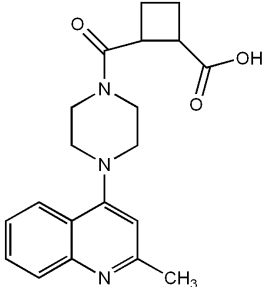
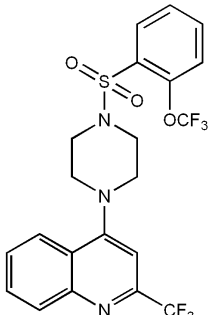
[0051] 간엽줄기세포 C2C12 세포를 10% FBS가 포함된 DMEM 배지(Hyclone사)에서 배양하면서 3일 간격으로 배지를 교체하였다. 분화를 위해, 상기 세포를 96-웰 플레이트의 각 웰에 4×10^3 세포/웰이 되도록 넣고, 24시간 후에 5% FBS가 포함된 DMEM 배지(Hyclone사)로 교체하면서 조골 세포 분화 유도 물질인 BMP-2(100 ng/ml, R&D Systems)를 처리하였다. 이 때, 본 발명의 퀴놀린 유도체 화합물 3 μ M을 함께 처리하여, 3일 동안 배양한 후, ALP 활성을 측정하였다. 대조군의 경우, 0.1% DMSO를 처리하였다.

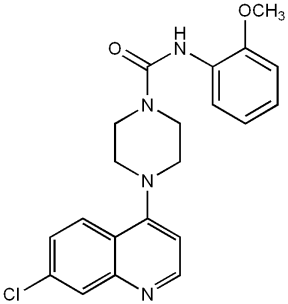
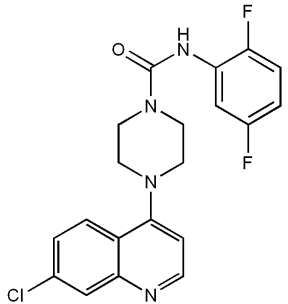
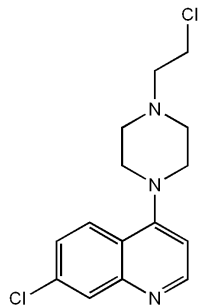
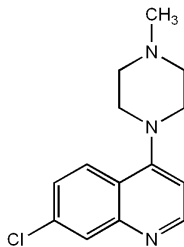
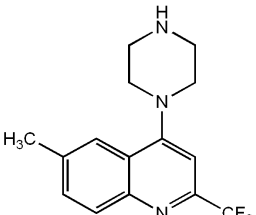
[0052] 상기 배양된 세포를 PBS 용액으로 세척한 후, 세포파쇄용액(10 mM Tris, pH 7.5, 0.5 mM MgCl₂, 0.1% Triton

X-100)을 웰당 100 μ l 첨가한 후, 세포를 긁어내어 1.5ml 튜브로 옮긴 후, 원심분리를 통해 상층액을 얻었다. 이후, Wako사에서 제공 활성을 측정하였고, 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

[0053]

1	화합물	ALP 활성(대조군에 대한 %)
		341%
		299%
		290%
		258%
		228%

6		209%
7		206%
8		179%
9		112%
10		110%

[0054]

그 결과, 상기 표 1에 나타나듯이, 본 발명에 따른 퀴놀린 유도체 화합물들은 조골세포의 활성화 마커인 알칼린 포스페이트(ALP)를 대조군에 비하여 효과적으로 활성화시키는 것을 확인하였다. 이는, 본 발명에 따른 퀴놀린 유도체 화합물들이 조골세포의 활성을 촉진시킴으로써, 골다공증 등의 골 질환에 유용하게 사용될 수 있음을 의미하는 것이다.